



Gastroösophageale Refluxerkrankung: Gastroesophageal reflux disease

Fox, M R ; Fruehauf, H

Abstract: Eine gastroösophageale Refluxerkrankung liegt vor, wenn der Übertritt von Mageninhalt in die Speiseröhre Symptome oder einen Schleimhautschaden verursacht. Die Säuresuppression mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist eine sichere und wirkungsvolle Therapie, verhindert aber keinen Reflux. Zwischen Refluxsymptomen, endoskopischen Befunden und der Säureexposition des Ösophagus besteht kein linearer Zusammenhang. Einige Patienten sprechen nicht auf die PPI-Therapie an, gastrokopisch ist die Speiseröhre oft normal, und auch in der pH-Metrie bleibt die Ursache der Symptome manchmal unklar. Obwohl die Säuresekretion wirkungsvoll unterdrückt werden kann, lässt sich der Reflux weit weniger gut beeinflussen. Neben typischen Refluxsymptomen werden auch Dysphagie, nichtkardiale Thoraxschmerzen und chronischer Husten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung in Verbindung gebracht; allerdings ist schwierig abzuschätzen, welche Patienten von einer Antirefluxtherapie profitieren. Dies ist relevant, da das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus bei Patienten mit Refluxsymptomen und speziell bei Vorliegen einer Barrett-Mukosa erhöht ist. Diese Übersicht beschreibt, wie klinische und funktionsdiagnostische Befunde zu einer wirkungsvollen Therapie saurer und nichtsaurer Refluxepisoden beitragen können. = Gastroesophageal reflux disease (GERD) is present when the passage of gastric contents into the esophagus causes symptoms or mucosal damage. Potent suppression of gastric acid secretion with proton pump inhibitors (PPIs) is an effective and safe treatment for many patients with this condition; however, acid suppression has not solved the problem of GERD. The relationship between reflux symptoms, endoscopic findings, and esophageal acid exposure is not straightforward. Some patients fail to respond to PPIs; at endoscopy, the esophagus is often normal, and pH studies may not reveal the cause of symptoms. It is clear that, although gastric acid secretion can be suppressed, we are far less successful at managing reflux itself. Apart from „typical” reflux symptoms, other complaints, including dysphagia, noncardiac chest pain, and chronic cough, have been linked to GERD, but it can be difficult to identify those patients who will benefit from antireflux treatment. This is relevant because the risk of esophageal adenocarcinoma is elevated in patients with reflux symptoms, in particular those with Barrett’s esophagus.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11377-008-0210-1>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-11591>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Fox, M R; Fruehauf, H (2008). Gastroösophageale Refluxerkrankung: Gastroesophageal reflux disease. *Der Gastroenterologe*, 3(6):453-460.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11377-008-0210-1>

Gastroösophageale Refluxerkrankung

Nach einer Mahlzeit kommt es auch bei Gesunden zu kurzfristigen Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters. Dabei kann Luft (Aufstoßen), Nahrung sowie Magensäure in die Speiseröhre gelangen. Eine Refluxerkrankung tritt nur auf, wenn die Säureexposition auch Symptome oder einen Mukosaschaden verursacht. Die Schwere der Refluxsymptome wird durch das Ausmaß der Säureexposition und durch die viszerale Sensitivität beeinflusst. In dieser Übersicht wird der Stellenwert endoskopischer und funktionsdiagnostischer Befunde bei der Abklärung von gastroösophagealem Reflux im Hinblick auf eine optimale Therapie beleuchtet.

Ätiologie

Genetische Faktoren tragen gemäß Zwillingsstudien mit 31% zur Entwicklung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung bei. Wie bei anderen funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen spielen jedoch äußere Faktoren und individuelle Lebensgewohnheiten die führende Rolle (■ Tab. 1; [1]). Raucher haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, Refluxsymptome zu entwickeln, und auch die Adipositas ist mit dem Auftreten einer gastroösophagealen Refluxerkrankung assoziiert. Darüber hinaus nehmen adipöse Personen höhervolumige und kalorienreichere Mahlzeiten zu sich, die zu vermehrtem gastroösophagealem Reflux führen. Mit Änderungen der Lebensgewohnheiten kann man die Häufigkeit und Schwere von Refluxsymptomen reduzieren, eine medikamentöse Therapie lässt sich jedoch häufig nicht umgehen.

Obwohl Medikamente die Ösophagusfunktion beeinflussen, hat eine Um-

stellung der Medikation nur selten einen Einfluss auf die Symptomatik.

Pathophysiologie

Anatomie und Funktionsweise des ösophagogastralen Übergangs sind von entscheidender Bedeutung bei der Entstehung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung. Bei Gesunden sowie Patienten mit mildem oder mäßigem Reflux treten die meisten Refluxepisoden im Zusammenhang mit vorübergehenden Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters auf („transient lower esophageal sphincter relaxations“, TLESRs). Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung haben aber nicht notwendigerweise mehr TLESRs [20], sondern vor allem strukturelle Veränderungen am ösophagogastralen Übergang, die während dieser Ereignisse zu einer verminderten Refluxbarriere führen [14]. Sind diese strukturellen Veränderungen progredient, steigt das Risiko für Refluxereignisse während der TLESRs, das Refluxvolumen nimmt zu und erreicht auch proximale Ösophagusabschnitte. Dies führt zu einer Zunahme der Häufigkeit und der Schwere von Refluxsymptomen [16].

Bei Patienten mit schwerer gastroösophagealer Refluxerkrankung liegt oft eine Hiatushernie vor. Dadurch kommt es zu einer weiteren Zunahme des Reflux, da größere Volumina von Magensaft ungehindert in den Bruchsack und in die Speiseröhre gelangen können.

Eine ineffektive Ösophagusmotilität mit konsekutiver unzureichender Clearance sind weitere Faktoren, die zur Entwicklung einer Refluxerkrankung beitragen. Dies ist vor allem auf eine verlängerte Kontaktzeit mit der Magensäure, aber auch anderen Substanzen wie Gallensalzen oder

Tab. 1 Refluxassoziierte Faktoren

<i>Genetische Faktoren</i>
– Positive Familienanamnese
<i>Demographische Faktoren</i>
– Alter
– Kaukasische Abstammung
– Adipositas
– Schwangerschaft
<i>Verhaltensassoziierte Faktoren</i>
– Rauchen
– Alkohol
– Mahlzeiten mit großem Volumen
– Hochkalorische (fettthaltige) Mahlzeiten
– Schnelle Nahrungsaufnahme
– Hoher Salzgehalt
– Faserarme Kost
<i>Umweltfaktoren</i>
– <i>Helicobacter pylori</i> (abhängig vom Einfluss auf die Säuresekretion unterschiedlicher Effekt auf gastroösophageale Refluxerkrankung)
<i>Medikamentöse Therapie</i>
– Medikation mit relaxierendem Effekt auf den unteren Ösophagussphinkter (Kalziumantagonisten, Anticholinergika, Theophyllin, Nitrate)
– Medikation, die eine Gastroparese induziert (Opiate, Steroide)
– Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (Orale Kontrazeptiva??)

Pepsin zurückzuführen und erhöht das Risiko für die Entwicklung mukosaler Komplikationen. Ob eine Refluxepisode symptomatisch wird, hängt von zahlreichen Faktoren ab, wie Alter, Geschlecht, Verteilung des Refluxats, endoskopischem Befund, viszeraler Sensitivität und zentralnervösen Faktoren wie Stress und Vigilanz [7].

Klinisches Bild, endoskopische Befunde, theoretische Konzepte

Die typische Symptomatik der gastroösophagealen Refluxerkrankung umfasst Sodbrennen und saures Aufstoßen; aber auch

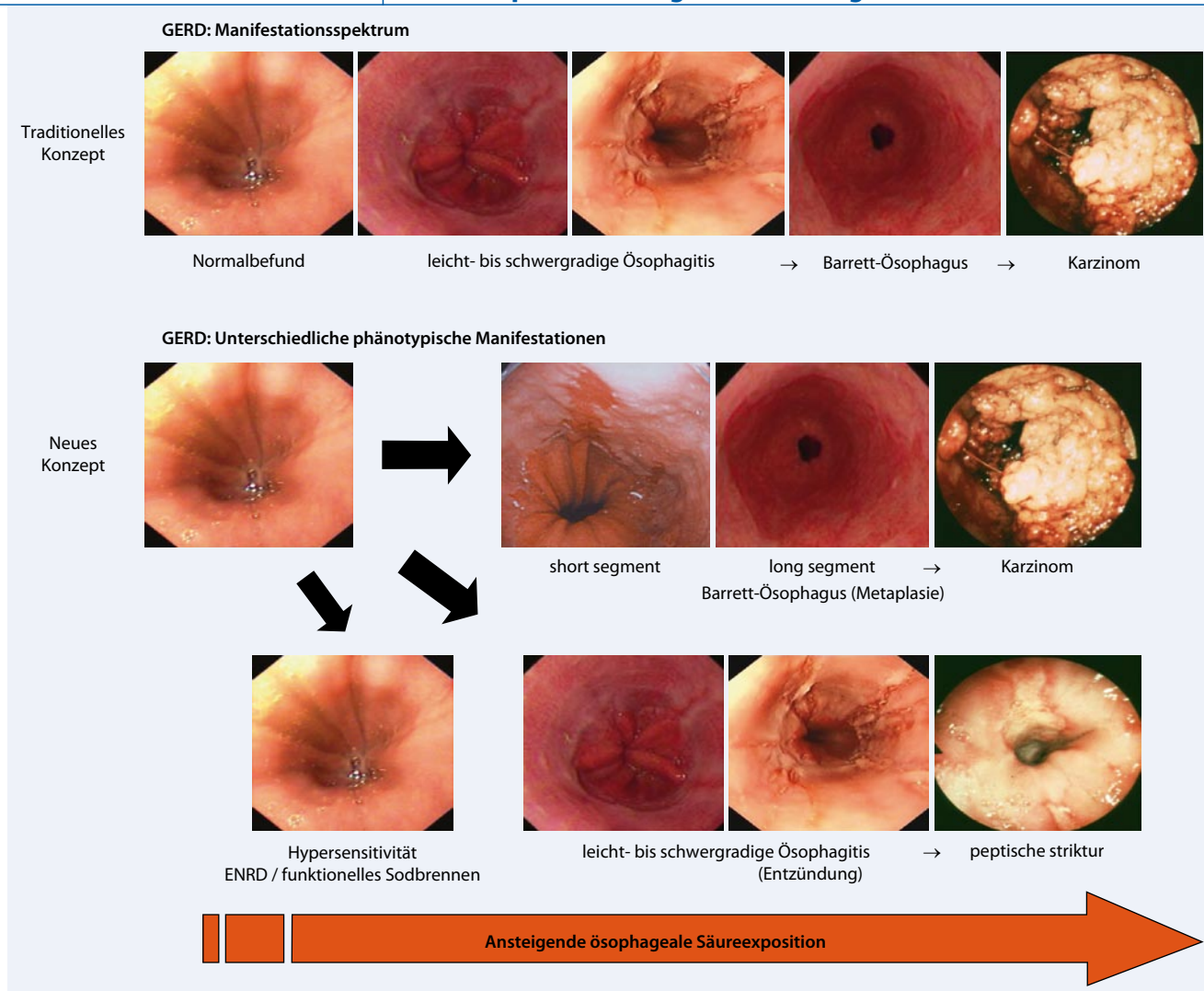


Abb. 1 ▲ Die gastroösophageale Refluxerkrankung beinhaltet ein Kontinuum von Erkrankungen (endoskopisch negative Refluxerkrankung, erosive Ösophagitis, Barrett-Ösophagus bei ansteigender Säureexposition). Neuere Studien klassifizieren diese Erscheinungsformen als spezifische phänotypische Reaktionen der Ösophagusmukosa auf einen sauren Reflux

zahlreiche andere Beschwerden werden damit in Verbindung gebracht (■ Tab. 2). Endoskopisch finden sich ggf. Erosionen oder eine Barrett-Mukosa. Die Hälfte der Patienten weist jedoch keine Mukosaläsionen auf. Die Korrelation zwischen Säureexposition des Ösophagus, Refluxsymptomen und endoskopischem Befund ist häufig nur schwach ausgeprägt. Die Ursachen für eine schwerwiegende Symptomatik bei paradoxerweise gleichzeitig nur geringem Reflux werden immer klarer.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung wurde bisher als ein kontinuierlich ablaufendes Krankheitsspektrum betrachtet (■ Abb. 1). Die endoskopisch negative Refluxerkrankung galt als milde Form der Erkrankung, höhergradige Formen einer Refluxösophagitis und Barrett-Öso-

phagus wurden mit zunehmender Schwere der Säureexposition in Verbindung gebracht. Diese Sichtweise hatte großen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen.

In letzter Zeit gibt es jedoch zunehmend Hinweise, dass dieses Konzept nicht korrekt ist [5]:

- So ist erstens das kontinuierliche Fortschreiten einer endoskopisch negativen Refluxerkrankung über den Zwischenschritt einer erosiven Ösophagitis in eine Barrett-Schleimhaut ungewöhnlich, und eine Rückbildung findet praktisch nie statt [5].
- Zweitens unterscheiden sich der Schweregrad der Mukosaschädigung und das Ausmaß der funktionellen Veränderungen innerhalb des Krankheitsspektrums [6].

- Drittens ist der natürliche Verlauf, das Komplikationsrisiko und das Ansprechen auf Therapie nicht durch eine kontinuierliche Verschlechterung gekennzeichnet, wie es bei einer Krankheit mit unterschiedlich starker Ausprägung zu erwarten wäre, sondern unterscheidet sich innerhalb der drei Gruppen erheblich (■ Tab. 3, [5, 6]).

Während bisher die Mukosaläsion ausschlaggebend war, stellt das neue Konzept die Symptomatik in den Vordergrund.

Dabei gilt eine endoskopisch negative Refluxerkrankung nicht als milde Erkrankungsform, da gerade diese Patienten sehr häufig unter schweren und atypischen Symptomen leiden (■ Tab. 3). Zudem sprechen diese Patienten oft nur unzurei-

Tab. 2 Refluxassoziierte Symptomatik*Typische Symptomatik*

- Sodbrennen
- Nichtkardialer Thoraxschmerz
- Saures Aufstoßen

Atypische Symptomatik

- Dysphagie
- Globusgefühl
- Dyspepsie/Bauchschmerzen

Extraösophageale Symptomatik

- Heiserkeit/Halsschmerzen
- Chronischer Husten
- Sinusitis/Otitis
- Laryngitis/Stimmbandpolypen
- Erosive Veränderungen der Zähne
- Nichtatopisches Asthma bronchiale
- Rezidivierende Aspirationen/Lungenfibrose

Neoplasien

- Adenokarzinom des Ösophagus
- HNO-Tumoren

chend auf eine säuresupprimierende Therapie an, da zusätzlich eine Hypersensitivität des Ösophagus für Säurereize, eine Dehnung durch nichtsaurer Reflux oder andere Ereignisse, wie z. B. Ösophagusspasmen, bestehen. Zusätzlich treten bei diesen Patienten oft Symptome einer funktionellen Magen-Darm-Erkrankung auf.

Patienten mit einer erosiven Ösophagitis haben im Gegensatz dazu meist typische Refluxsymptome, die auf eine Säuresuppression gut ansprechen, mit Abheilung der Erosionen. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem Barrett-Ösophagus trotz häufig hoher Säureexposition des Ösophagus oft nur milde Symptome, da die metaplastisch veränderte Mukosa nur relativ schwach auf Säure reagiert. In mehreren Publikationen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Länge des Barrett-Ösophagus als auch der Schweregrad einer erosiven Ösophagitis mit steigender Säureexposition zunehmen [5]. Die in der Barrett-Mukosa sezernierten Zytokine unterschieden sich zudem von den proinflammatorischen Zytokinen bei erosiver Ösophagitis [6]. Die ausgeprägten Unterschiede zwischen gastroösophagealer Refluxerkrankung mit und ohne endoskopische Läsionen und Barrett-Ösophagus in Bezug auf Symptomatik, natürlichen Verlauf und Entartungspotenzial lassen sich durch die spezifische Physiologie des Ösophagus und die Sensitivität gegenüber saurem Reflux erklären. Diese Sichtweise schließt den Übergang einer endo-

Zusammenfassung · Abstract

Gastroenterologie 2008 · 3:453–460 DOI 10.1007/s11377-008-0210-1
© Springer Medizin Verlag 2008

M.R. Fox · H. Frühauf

Gastroösophageale Refluxerkrankung

Zusammenfassung

Eine gastroösophageale Refluxerkrankung liegt vor, wenn der Übertritt von Mageninhalt in die Speiseröhre Symptome oder einen Schleimhautschaden verursacht. Die Säuresuppression mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist eine sichere und wirkungsvolle Therapie, verhindert aber keinen Reflux. Zwischen Refluxsymptomen, endoskopischen Befunden und der Säureexposition des Ösophagus besteht kein linearer Zusammenhang. Einige Patienten sprechen nicht auf die PPI-Therapie an, gastrokopisch ist die Speiseröhre oft normal, und auch in der pH-Metrie bleibt die Ursache der Symptome manchmal unklar. Obwohl die Säuresekretion wirkungsvoll unterdrückt werden kann, lässt sich der Reflux weit weniger gut beeinflussen.

Neben typischen Refluxsymptomen werden auch Dysphagie, nichtkardiale Thorax-

schmerzen und chronischer Husten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung in Verbindung gebracht; allerdings ist schwierig abzuschätzen, welche Patienten von einer Antirefluxtherapie profitieren. Dies ist relevant, da das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus bei Patienten mit Refluxsymptomen und speziell bei Vorliegen einer Barrett-Mukosa erhöht ist.

Diese Übersicht beschreibt, wie klinische und funktionsdiagnostische Befunde zu einer wirkungsvollen Therapie saurer und nichtsaurer Refluxepisoden beitragen können.

Schlüsselwörter

Gastroösophageale Refluxerkrankung · Endoskopie · Ambulante 24-h-pH-Metrie · Intraluminale Mehrkanalimpedanzmessung · Viszerale Sensibilität

Gastroesophageal reflux disease

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is present when the passage of gastric contents into the esophagus causes symptoms or mucosal damage. Potent suppression of gastric acid secretion with proton pump inhibitors (PPIs) is an effective and safe treatment for many patients with this condition; however, acid suppression has not solved the problem of GERD. The relationship between reflux symptoms, endoscopic findings, and esophageal acid exposure is not straightforward. Some patients fail to respond to PPIs; at endoscopy, the esophagus is often normal, and pH studies may not reveal the cause of symptoms. It is clear that, although gastric acid secretion can be suppressed, we are far less successful at managing reflux itself.

Apart from „typical“ reflux symptoms, other complaints, including dysphagia, noncardiac chest pain, and chronic cough, have been linked to GERD, but it can be difficult to identify those patients who will benefit from antireflux treatment. This is relevant because the risk of esophageal adenocarcinoma is elevated in patients with reflux symptoms, in particular those with Barrett's esophagus.

Keywords

Gastroesophageal reflux disease · Endoscopy · Ambulatory pH monitoring · Multichannel intraluminal impedance · Visceral sensitivity

Tab. 3 Manifestationen der Refluxkrankheit

Kriterium	Endoskopisch unauffälliger Befund (Hypersensitivität)	Erosive Ösophagitis (Inflammation)	Barrett-Ösophagus (Metaplasie)
Prävalenz	~50%	~40%	~10%
Säureexposition	Leicht- bis mittelgradig	Leicht- bis schwergradig	Mittel- bis schwergradig
Mukosa-Reaktion	Hohe Sensitivität und Reaktivität auf Säureexposition (evtl. Protektion der Mukosa durch gehäuftes Schlucken)	Ansteigender Schweregrad (Grad der Inflammation mit ansteigender Säureexposition)	Ansteigende Länge von Zylinder-epithelmetaplasie mit ansteigender Säureexposition
Klinische Symptomatik auf Säuresuppression	Ausgeprägte Symptomatik bei leichter Säureexposition und auch nichtsaure, refluxatypische Symptome	Typische Refluxsymptomatik	Spät einsetzende Symptomatik (leichte Symptomatik im Vergleich zur hohen Intensität der Säureexposition)
Reaktion auf Säuresuppression	Eingeschränkte Besserung (besonders der atypischen Symptome)	Beschwerdebesserung und Abheilung der Mukosaläsionen unter Therapie	Schnelle Besserung der Symptomatik, aber nur geringe oder keine Regression der Zylinderepithelmetaplasien
Komplikationen	Assoziation mit anderen funktionellen Darmerkrankungen, verminderte Lebensqualität	Peptische Strikturen bei schwerem Reflux	Ulzerationen und Strikturen bei schwerer Erkrankung
Malignes Potenzial	Niedrig	Niedrig	Hoch

skopisch negativen Refluxerkrankung in eine erosive Ösophagitis und umgekehrt (wie in Longitudinalstudien gezeigt [10]) nicht aus, da sich die Säureexposition des Ösophagus, die Reaktion der Mukosa und die viszerale Sensibilität im Laufe der Zeit und mit dem Alter, mit Stress und anderen Faktoren verändern kann [7].

Extraösophageale Symptomatik

In epidemiologischen Studien wurde über eine Assoziation zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und extraösophagealen Manifestationen der Erkrankung berichtet. Da die Betroffenen häufig keine typischen Refluxsymptome angeben, in der Endoskopie keine Mukosaläsionen und oft auch keine pathologische Säureexposition im distalen Ösophagus nachweisbar sind, ist es manchmal schwierig, solche Symptome mit Reflux in Verbindung zu bringen. Da Pharynx, Larynx und Bronchien äußerst empfindlich auf Säure und andere Bestandteile des Magensafts (wie z. B. Pepsin) reagieren und Refluxläsionen hier nur sehr langsam abheilen, kann eine längerfristige hochdosierte Säuresuppression zur Behandlung eines refluxassoziierten Hustens erforderlich sein. Eine säuresupprimierende Therapie ist in diesen Fällen jedoch nicht immer erfolgreich. Dies kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, dass Protonenpumpeninhibitoren Refluxereignisse nicht unterdrücken und anhaltend schwacher saurer Reflux (pH 4–6)

extraösophageale Symptome und Erkrankungen auslösen kann [17].

Adenokarzinom des Ösophagus

Die zunehmenden Hinweise für den engen und wahrscheinlich kausalen Zusammenhang zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus haben Ärzte und auch Patienten für die möglichen Risiken einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sensibilisiert [11]. Da die geringen Überlebensraten nur durch Früherkennung verbessert werden, sind endoskopische Screening- und Surveillanceuntersuchungen diagnostisch entscheidend.

Das relative Risiko für das Auftreten eines Adenokarzinoms des Ösophagus ist bei Männern und Rauchern erhöht und steigt mit dem Körpergewicht und der Schwere der Refluxsymptome. Auch bei multiplen Risikofaktoren ist jedoch das absolute jährliche Risiko mit 1:600 für ein kosteneffektives Screening zu gering. Da das Krebsrisiko nicht bei allen Patienten mit Reflux gleich ist, sondern sich hauptsächlich auf Patienten mit einem Barrett-Ösophagus beschränkt, kann gastroscopisch eine Hochrisikopopulation definiert werden. Allerdings bleibt auch in der Patientengruppe mit langstreckigem Barrett-Epithel das absolute jährliche Risiko mit 1:200/Jahr gering, und nur 2–3% der Betroffenen versterben an einem Ösophaguskarzinom. Dennoch weisen Daten

aus Beobachtungsstudien und Computermodellen darauf hin, dass endoskopische Kontrollen die Karzinommortalität reduzieren [18].

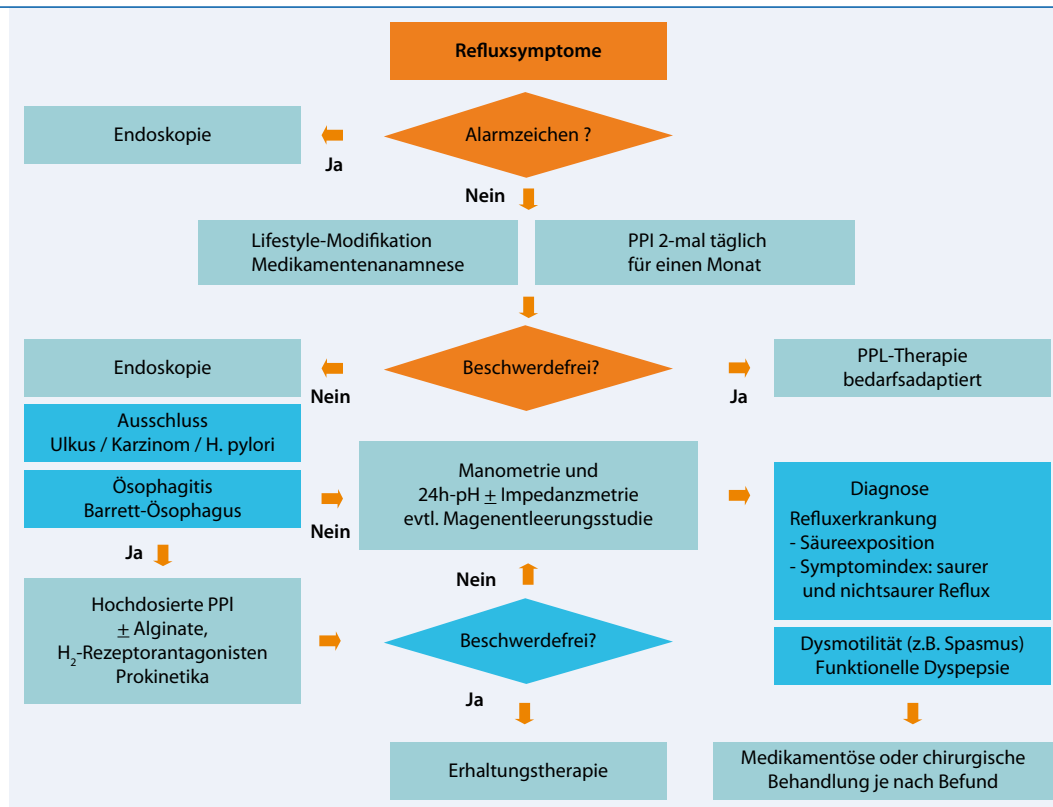
In Zukunft könnte die medikamentöse Therapie die endoskopische Überwachung unnötig machen. So gibt es Hinweise, dass eine PPI-Therapie das maligne Potenzial eines Barrett-Ösophagus reduziert. In einer retrospektiven Untersuchung von Patienten mit Barrett-Mukosa führte eine Säuresuppression zu einer Reduktion des Dysplasierisikos um 75% [2].

Diagnostik

Bei Patienten mit Refluxsymptomen ohne Alarmzeichen ist die Gastroskopie nicht zwingend erforderlich. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie konnten gastroscopisch bei 4% der Patienten mit Alarmzeichen ein Karzinom und bei 13% sonstige klinisch relevante Befunde nachgewiesen werden [8]. Wenn nur Patienten mit Dysphagie, Gewichtsverlust (unabhängig vom Alter) oder solche mit irgendeinem anderen Alarmzeichen über dem 55. Lebensjahr eine Gastroskopie erhalten hätten, wären 92% der relevanten Befunde erkannt worden. Dagegen bestand keine Assoziation zwischen typischen Refluxsymptomen und dem Vorliegen eines Karzinoms [8].

Bei Patienten mit unkomplizierten Refluxsymptomen ist es daher gerechtfertigt, direkt eine Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) in Standard-

Abb. 2 ▶ Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus für Patienten mit Refluxsymptomen



dosis für 4 Wochen zu beginnen („treat and test“). Zeigen sich gastroscopisch jedoch Refluxläsionen, sollte für 8 Wochen eine hochdosierte PPI-Therapie erfolgen (■ Abb. 2). Da in diesem Fall nach Absetzen der Therapie häufig innerhalb kurzer Zeit erneut Symptome auftreten [15], ist in der Regel eine Erhaltungstherapie (z. B. halbe Standarddosis) erforderlich. Bei Patienten mit endoskopisch negativer Refluxerkrankung erfolgt die Therapie in der geringstmöglichen Dosis, mit der noch eine wirksame Beschwerdebesserung erzielt werden kann. Die langfristige Einnahme von PPI über mehr als 10 Jahre ist sicher, auch wenn im Verlauf eine gewisse Dosissteigerung erforderlich sein kann [9].

Untersuchung und Behandlung von Patienten mit persistierenden Beschwerden unter PPI-Therapie

Eine persistierende Refluxsymptomatik unter PPI-Therapie wird bei 10–30% der Patienten beobachtet und stellt ein klinisch relevantes Problem dar. Sofern die Einnahme korrekt (vor den Mahlzeiten) erfolgt ist, kann bei einem Teil der Patienten durch Wechsel auf einen anderen Protonenpumpenblocker, die Erhö-

hung der Dosis oder auch die Aufteilung in zwei Einzeldosen eine bessere Symptomenkontrolle erzielt werden [9]. Die Zugabe von Prokinetika wie z. B. Domperidon (10–20 mg vor den Mahlzeiten) oder Ranitidin (300 mg zur Nacht) kann im individuellen Fall verordnet werden, z. B. wenn eine verzögerte Magenentleerung oder nächtliche Refluxepisoden vermutet werden. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme ist aber nicht hinreichend belegt.

Bessern sich die Refluxsymptome auf eine PPI-Therapie nicht, so sind Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose der gastroösophagealen Refluxerkrankung indiziert. Da die Patienten in diesen Fällen häufig keine Mukosaschäden aufweisen (endoskopisch negative Refluxerkrankung), ist die ambulante 24-Stunden-pH-Metrie, kombiniert mit einer intraluminalen Mehrkanalimpedanzmessung, der Goldstandard für die Diagnose der Refluxerkrankung. Mit dieser Methode kann die pathologische ösophageale Säureexposition objektiviert und der Zusammenhang zwischen Refluxepisoden und Symptomen dokumentiert werden. Ein verlängertes Aufzeichnungsintervall über 48 Stunden ist mit dem kabellosen Bravo-System möglich, wird von den Patienten

gut toleriert und erhöht die diagnostische Aussagekraft bei Patienten mit intermittierender Symptomatik.

► Goldstandard für die Refluxdiagnose ist die 24-Stunden-pH-Metrie

Andererseits ist unter einer PPI-Therapie der diagnostische Stellenwert der pH-Metrie begrenzt, da persistierende Symptome in dieser Patientengruppe selten durch Säurereflux verursacht werden. In diesen Fällen hat sich die Impedanz-pH-Metrie bewährt, mit der die Bewegungsrichtung von der Speiseröhre passierenden Gas- und Flüssigkeitsboli sowie deren pH-Wert bestimmt werden kann. So konnte mit dieser Methode gezeigt werden, dass Protonenpumpenblocker zwar die Magensäure supprimieren, nicht aber die Anzahl nichtsaurer Refluxepisoden reduzieren. Diese stellen eine häufige Ursache für persistierende Symptome unter der Therapie dar (■ Abb. 3; [4, 12]).

Die Kombination der Impedanz-pH-Metrie mit einer Manometrie erlaubt zudem die Identifizierung von Patienten, bei denen saure oder nichtsaure Refluxepisoden Husten auslösen, während diese Pati-

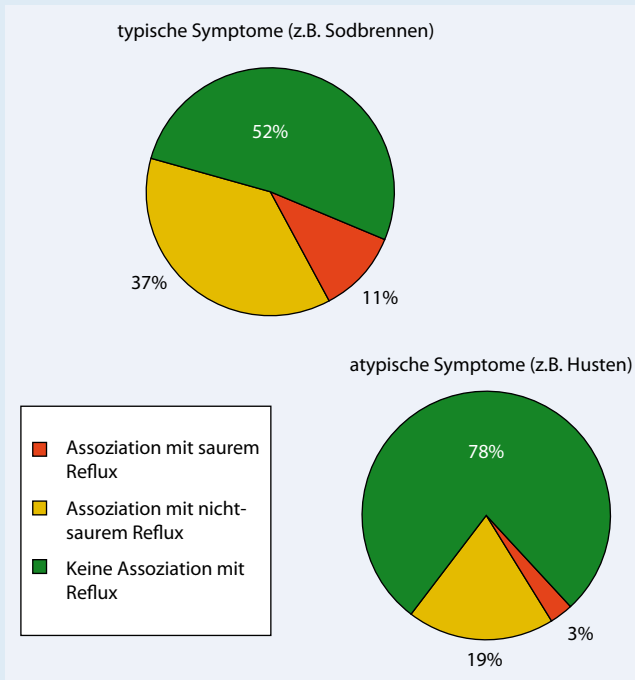


Abb. 3 ◀ Assoziation von typischen und atypischen Symptomen von Patienten unter PPI-Therapie (n=58) mit sauren und nichtsauren Refluxepisoden mittels 24-Stunden-pH-Metrie und intraluminaler Mehrkanalimpedanzmessung. (Nach [12])

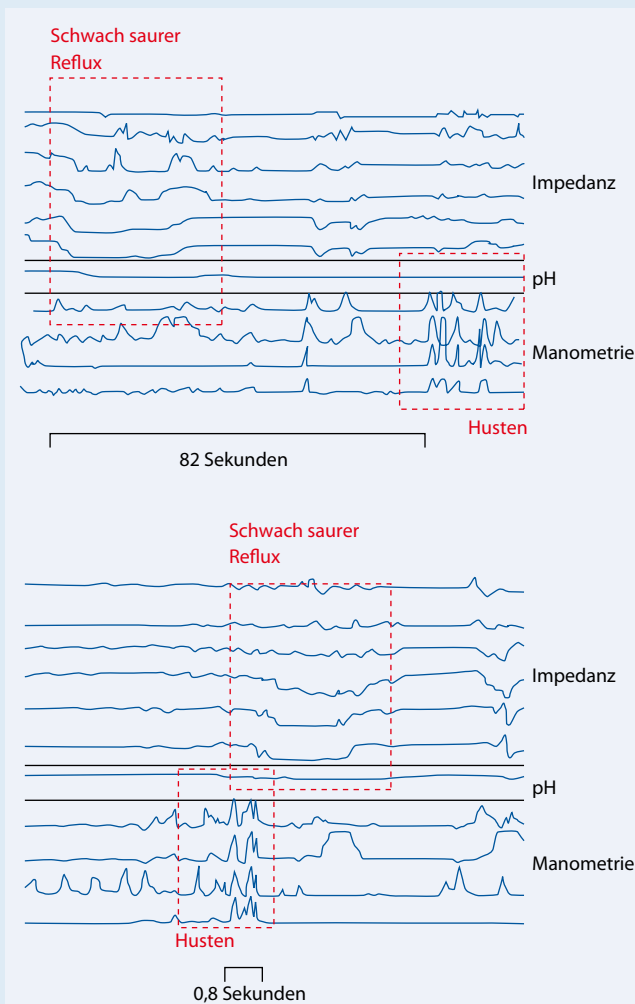


Abb. 4 ◀ Diagnostik des chronischen Hustens mittels einer nasogastralen Sonde zur kombinierten Impedanz-pH-Metrie und Manometrie. Die Analytik kann zwischen hustenauslösenden Refluxepisoden (oben) und Hustenepisoden, die Reflux auslösen (unten), differenzieren. (Nach [17])

enten mit einer Standard-pH-Metrie nicht erkannt werden können (■ **Abb. 4**; [17]).

In einer kürzlich publizierten Studie wurden die Resultate der kombinierten Impedanz-pH-Metrie in einer Gruppe von Patienten mit endoskopisch negativer Refluxerkrankung, Patienten mit erosiver Ösophagitis und gesunden Kontrollen miteinander verglichen [3]. Wie auch in vorangegangenen Untersuchungen konnten 80% der von den Patienten angegebenen Beschwerden im Sinne von Magenbrennen und Regurgitation auf sauren Reflux zurückgeführt werden.

➤ Die medikamentöse Therapie persistierender Symptome unter Säuresuppression ist unbefriedigend

Die Säureexposition des Ösophagus war bei Patienten mit endoskopisch negativer Refluxerkrankung niedriger als bei solchen mit erosiver Ösophagitis. Im Gegensatz dazu war die Assoziation zwischen Refluxereignissen und Symptomen (Symptomindex) sowohl für sauren als auch nichtsauren Reflux höher. Daher können Patienten mit einer empfindlichen Speiseröhre typische Refluxsymptome auch nach chemischen Reizen (Säure) oder mechanischen Reizen (wie Gas oder nichtsaurem Reflux) entwickeln. Eine hohe Assoziation zwischen Symptomen und Refluxepisoden (Symptomindex) spricht daher für eine viszerale Hypersensitivität [7]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die ösophageale Säure-Exposition (pH-Metrie) und die viszerale Sensitivität (Symptomindex/Impedanz-pH-Metrie) als unabhängige Faktoren zum Schweregrad der Refluxsymptomatik beitragen können. Diese Befunde können in der Praxis hilfreich sein, um die Therapie entweder auf eine Reduktion der Säureexposition des Ösophagus oder auf die verminderte Wahrnehmung von Refluxepisoden auszurichten.

Trotz Erkennung nichtsaurer Refluxepisoden bleibt die medikamentöse Therapie persistierender Symptome unter Säuresuppression unbefriedigend. Die Erhöhung der PPI-Dosis kann zwar die viszerale Sensitivität durch eine Reduktion der Schleimhautirritation vermindern, die Refluxepisode an sich aber nicht verhindern.

Hier steht eine Anzeige.



Alginat-Präparate wie Gaviscon können durch Ausbildung einer viskösen Schicht über den Mageninhalt kurzfristig hilfreich sein. Prokinetika wie Domperidon können durch eine Tonuserhöhung im unteren Ösophagusphinkter und vor allem durch eine Beschleunigung der Magenentleerung gastroösophagealen Reflux vermindern. Viszerale Analgetika wie niedrig dosierte trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin, können die Symptomatik durch eine Reduktion der Hypersensitivität auf Refluxepisoden verbessern.

Chirurgische Therapie

Der Nachweis persistierender nichtsaurer Refluxepisoden bei Insuffizienz des unteren Ösophagusphinkters als Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie hat wieder zu einem gestiegenen Interesse an der Antirefluxchirurgie geführt. Bei der Fundoplikation wird durch Repositionierung des unteren Ösophagusphinkters im Abdomen und Anlegen einer vollständigen oder partiellen Manschette aus Fundusanteilen des Magens um den unteren Ösophagus die Refluxbarriere verstärkt. In kontrollierten Studien waren die Langzeitergebnisse der laparoskopischen oder offenen Fundoplikation mit denen der medikamentösen Therapie vergleichbar [13, 19], gingen aber mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher. Komplikationen umfassen anhaltende Schluckbeschwerden und Blähungen. Darüber hinaus benötigen 30–50% der Patienten in der Kontrolle nach 5 und 10 Jahren säurehemmende Medikamente. Im Vergleich ist die langfristige medikamentöse PPI-Therapie kosteneffizienter und mit weniger Risiken verbunden.

Vor der Entscheidung für eine operative Therapie müssen eine Motilitätsstörung der Speiseröhre und eine funktionelle Dyspepsie als Ursache der Symptomatik ausgeschlossen werden. Mit Hilfe funktionsdiagnostischer Untersuchungen wie der kombinierten Impedanzmanometrie und der hochauflösenden Ösophagusmanometrie können zudem Patienten identifiziert werden, bei denen die Anlage einer partiellen Fundoplikation zur Reduktion postoperativer Schluckstörungen sinnvoll ist.

Fazit für die Praxis

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine häufige Erkrankung, die zu einem breiten Spektrum von Symptomen führen und mit schweren Erkrankungen wie dem Adenokarzinom des Ösophagus assoziiert sein kann. Während sich die Diagnostik der Refluxerkrankung in der Vergangenheit vor allem auf die Endoskopie konzentrierte und die Behandlung auf die Abheilung der Mukosaläsionen zielte, ist mittlerweile die Kontrolle der Refluxsymptome in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen zunächst die empirische Therapie mit einem Protonenpumpenblocker und eine weiterführende Diagnostik bei den Patienten, die nicht auf die Säuresuppression ansprechen. Von diesem Vorgehen profitieren vor allem die Patienten mit endoskopisch negativer Refluxerkrankung, bei denen eine hochdosierte PPI-Therapie und der Einsatz von viszerale Analgetika zur Symptomenkontrolle erforderlich ist. Bei Patienten mit erosiver Refluxösophagitis ist die Beschwerdefreiheit und die Abheilung der Mukosaläsionen Ziel der Therapie. Bei Patienten mit Barrett-Ösophagus muss vor allem auf die Progression in Richtung Dysplasie und Karzinom geachtet werden. Damit die Behandlung zukünftig noch spezifischer auf die individuellen Erfordernisse einzelner Patienten abgestimmt werden kann, ist die weitere Erforschung der Ursachen für die unterschiedliche Reaktionsweise des Ösophagus auf sauren Reflux erforderlich.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M.R. Fox



Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
Universitätsklinikum Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
Mark.Fox@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Referent auf Fortbildungsveranstaltungen, die u. a. von den Firmen AstraZeneca, Reckitt Benckiser und Sierra Scientific Instruments unterstützt wurden.

Literatur

- Dent J, El-Serag H, Wallander M et al. (2005) Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 54: 710–717
- El-Serag H, Aguirre T, Davis S et al. (2004) Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 99: 1877–1883
- Emerenziani S, Sifrim D, Habib F et al. (2008) Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 57: 443–447
- Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K et al. (2005) Gastric fullness, physical activity and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 100: 1251–1256
- Fass R, Ofman JJ (2002) Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 97: 1901–1909
- Fitzgerald R, Onwuegbusi B, Bajaj-Elliott M et al. (2002) Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut* 50: 451–459
- Fox M, Schwizer W (2008) Making sense of oesophageal contents. *Gut* 57: 435–438
- Kapoor N, Bassi A, Sturges R et al. (2005) Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 54: 40–45
- Klinkenberg-Knol E, Nelis F, Dent J et al. (2000) Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 118: 661–669
- Labenz J, Nocon M, Lind T et al. (2006) Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 101: 2457–2462
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. (1999) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340: 825–831
- Mainie I, Tutuian R, Shay S et al. (2006) Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 55: 1398–1402
- Olberg P, Johannessen R, Johnsen G et al. (2005) Long-term outcome of surgically and medically treated patients with gastroesophageal reflux disease: a matched-pair follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 40: 264–274
- Pandolfino J, Shi G, Curry J et al. (2002) Esophago-gastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282: G1052–G1058
- Schwizer W, Thumshirn M, Dent J et al. (2001) Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 357: 1738–1742
- Sifrim D (2005) Relevance of volume and proximal extent of reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 54: 175–178
- Sifrim D, Dupont L, Blondeau K et al. (2005) Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 54: 449–454
- Spechler S (2003) Managing Barrett's oesophagus. *BMJ* 326: 892–894
- Spechler S, Lee E, Ahnen D et al. (2001) Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *Jama* 285: 2331–2338
- Trudgill N, Riley S (2001) Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 96: 2569–2574